

Rec'd PCT/PTO 08 APR 2005

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 24 JAN 2005

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

PCT

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/02907	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03.10.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 11.10.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/17		
Déposant LMD et al		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.



2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 6 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(II) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 10.05.2004	Date d'achèvement du présent rapport 24.01.2005
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Fonctionnaire autorisé Hoff, P N° de téléphone +31 70 340-3520 

PCT/FR 03/02907

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/02907

5. ☒ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

voir feuille séparée

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

- ☐ l'ensemble de la demande internationale,
☒ les revendications nos 13, concernant la possibilité d'application industrielle

parce que :

- ☒ la demande internationale, ou les revendications nos 13, concernant la possibilité d'application industrielle en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

voir feuille séparée

- ☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications en question ne sont pas claires, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
- ☐ les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
- ☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos en question.
2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif :
- ☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.
- ☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration Nouveauté	Oui:	Revendications	1-9,11-13
	Non:	Revendications	10
Activité inventive	Oui:	Revendications	1-9,11-13
	Non:	Revendications	10
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-12
	Non:	Revendications	13 (voir feuille séparée)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/02907

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Concernant le point I**Base de l'opinion**

1. Les modifications introduites avec la lettre du 17 novembre 2004 conduisent à étendre l'objet de la demande au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée. Elles vont par conséquent à l'encontre des dispositions de l'article 34(2) b) PCT. Les modifications concernées sont les suivantes:
l'utilisation d'une thiourée de formule I ou IIa, IIb, III contre la peau sèche et la fatigue (revendication 13).

En effet, la peau sèche et la fatigue ont été décrites dans la demande qu'elle que déposée uniquement comme exemples de maladies pouvant résulter des lésions des cellules et de l'ADN. Cependant l'utilisation des thiourées de la présente invention dans le traitement de ces maladies n' y est pas mentionnée.

2. En conséquence, la présente opinion a été formulée abstraction faite des maladies peau sèche et fatigue mentionnées dans la revendication 13 car elles ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel que déposé.

Concernant le point III**Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

La présente Administration considère que l'objet de la revendication 13, plus particulièrement le traitement contre le vieillissement, est visé par les dispositions de la règle 67.1 (iv) PCT. C'est pourquoi il ne sera pas émis d'opinion quant à la question de savoir si l'objet de cette revendication est susceptible d'application industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

Concernant le point V**Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Il est fait référence aux documents suivants :

D1: Journal Of Agricultural And Food Chemistry (1999), 47(8), 3121-3123
(XP1159126)

D2: Australian Journal Of Biological Sciences (1963), 16, 177-91 (XP8018337)

1. La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet de la revendication 10 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

En effet, la revendication 10 telle que formulée dans la présente demande concerne une composition cosmétique, caractérisée uniquement par la présence d'une thiourée de formule générale (I). Cette revendication 10 couvre également les produits de formule (I) en tant que tels, et est donc équivalente à une revendication de produit revendiquant les thiourées de formule générale (I). Des thiourées répondant à la formule générale (I) sont déjà connues (voir D1 et D2).

De plus, les thiourées de formule générale (I) sont décrites en solution aqueuse dans D1 et D2 (l'eau étant bien évidemment un excipient cosmétiquement acceptable).

La nouvelle indication dépigmentante mentionnée dans la revendication 10 n'a aucune influence sur la nouveauté de la composition en tant que telle.

En conséquence, l'objet de la revendication 10 n'est donc pas nouveau.

2. L'objet des revendications 1-9, 11-13 est cependant nouveau et implique une activité inventive au vu des documents de l'art antérieur et satisfait donc aux exigences des Articles 33(2) et 33(3) PCT.

2.1 Aucun des documents de l'état de la technique ne divulgue les thiourées de la présente invention comme médicament ni leur utilisation cosmétique comme agent

dépigmentant. Les thiourées de formules générales I,IIa,IIb et III, à l'exception de la N,N-di(methylsulfinylbutyl)thiourée et de la dicheirolin thiourée, sont également nouvelles.

2.2. Le problème que la présente invention se propose de résoudre consiste à fournir de nouveaux médicaments antimutagènes et/ou anticarcinogènes ayant également une action dépigmentante.

Aucune indication n'a été trouvée dans l'état de la technique qui aurait pu amener l'homme du métier à choisir les thiourées de la présente invention pour résoudre le problème posé. En effet, aucune activité thérapeutique ou cosmétique quelconque n'a été décrite pour ces derniers dans les documents de l'art antérieur.

3. La revendication 13 couvre l'utilisation d' une substance dans une méthode de traitement médical.

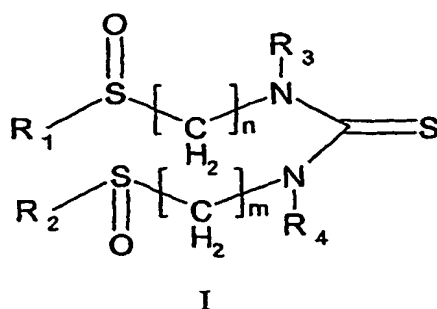
Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si la revendication 13 est susceptible d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

EPO - DG 1
22
11. 2004

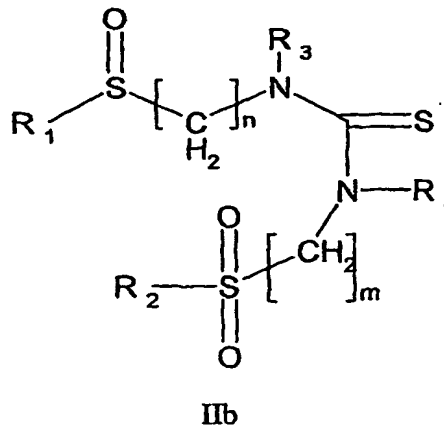
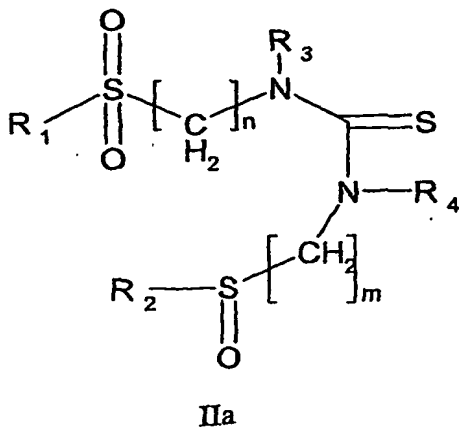
REVENDICATIONS

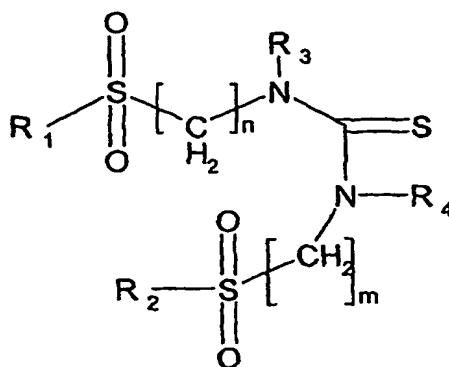
(42)

1. Médicament comprenant au moins une thiourée de formule générale I
5 suivante :



- 10 dans laquelle :
 n est un nombre entier compris entre 1 et 12,
 m est un nombre entier compris entre 1 et 12,
 R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe aryle,
 15 ou au moins un de ses dérivés mono ou dioxydés de formules générales IIa, IIb et III suivantes :





III

dans lesquels les R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m et n sont tels que définis ci-dessus.

5 ou leurs mélanges.

2. Médicament selon la revendication 1 pour inhiber la tyrosinase, inhiber la synthèse de la mélanine, ou réduire l'hyperactivité des mélanocytes.

10 3. Médicament selon la revendication 1 en tant qu'agent antimutagène et/ou anticarcinogène, avantageusement destiné au traitement et à la prévention des lésions des cellules et de l'ADN du corps humain causés par les mutagènes et par des facteurs de mutagénèse.

15 4. Médicament selon la revendication 3 pour prévenir l'apparition du cancer, en particulier du cancer de la peau.

5. Médicament selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les groupes R_1 et R_2 sont identiques, R_3 et R_4 sont identiques
20 et $m = n$.

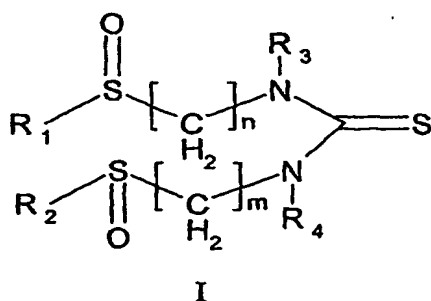
6. Médicament selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$.

7. Médicament selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que $m = n = 4$.

8. Médicament selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que $R_3 = R_4 = H$.

9. Médicament selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il se trouve sous une forme à usage topique.

10. Composition cosmétique dépigmentante comprenant au moins une thiourée de formule générale I suivante :



15

dans laquelle :

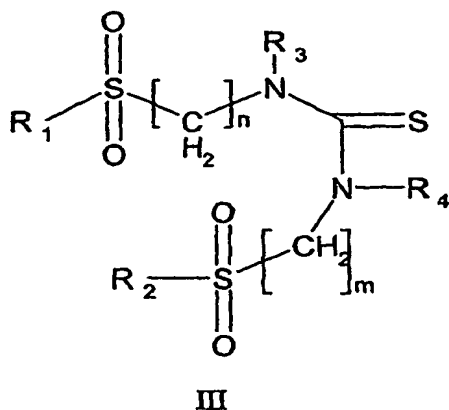
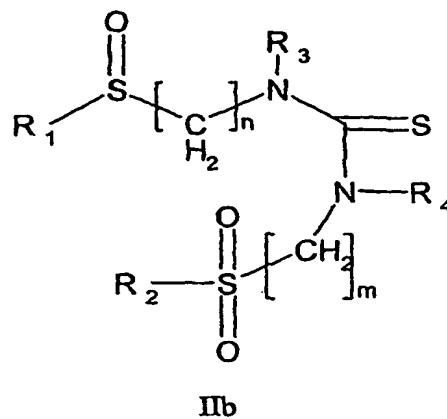
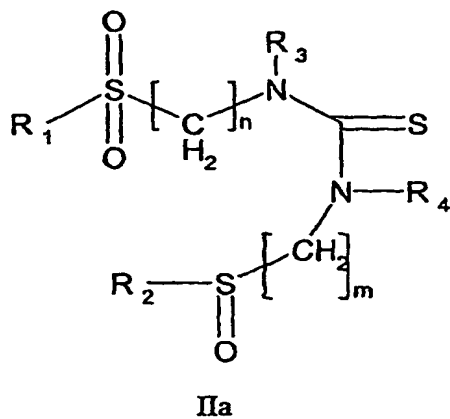
n est un nombre entier compris entre 1 et 12,

m est un nombre entier compris entre 1 et 12,

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome

20 d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 - C_6 ou un groupe aryle,

ou au moins un de ses dérivés mono ou dioxydés de formules générales IIa, IIb et III suivantes :



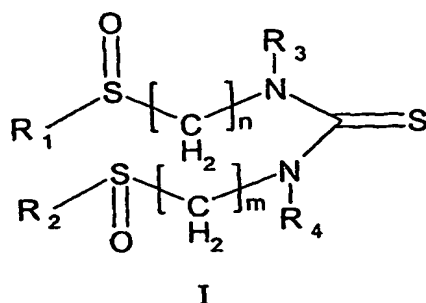
5

dans lesquels les R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m et n sont tels que définis ci-dessus.
ou leurs mélanges.

11. Utilisation d'une composition cosmétique selon la revendication 10
10 : pour éclaircir, blanchir ou dépigmenter l'épiderme, éliminer les taches de la peau,
en particulier de vieillesse ou de rousseur, ou prévenir la pigmentation de
l'épiderme.

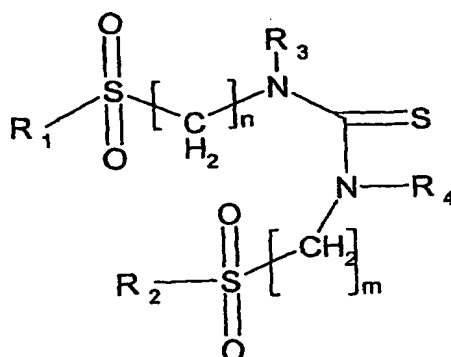
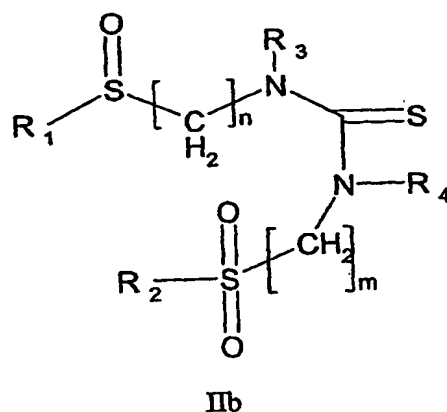
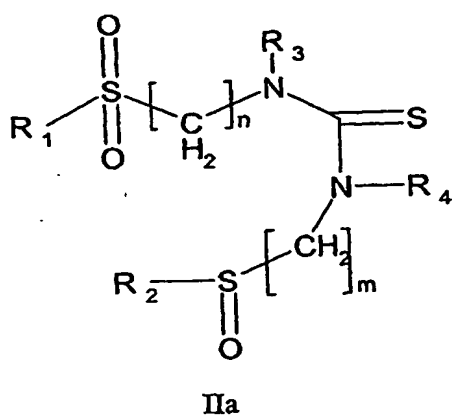
12. Thiourée de formule générale I suivante

15



dans laquelle :

- 5 n est un nombre entier compris entre 1 et 12,
 m est un nombre entier compris entre 1 et 12,
 R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe aryle,
 ou un de ses dérivés mono ou dioxydés de formules générales IIa, IIb et III
 10 suivantes :



III

dans lesquels les R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m et n sont tels que définis ci-dessus,
à l'exception de la N,N-di(-méthylsulfinylbutyl) thiourée et de la dicheirolin
5 thiourée.

13. Utilisation d'une composition cosmétique comprenant au moins une
thiourée de formule générale I ou au moins un des ses dérivés mono ou dioxydés de
formule générale IIa, IIb et III tels que définis dans la revendication 10 contre le
10 vieillissement, la peau sèche, la fatigue et/ou les rides.